

論文内容要旨

報告 番号	甲 創 第 号	氏 名	太田 雅士
学位論文題目		4'-セレン RNA の化学合成と性質解析および RNA 干渉法への応用	
<p>近年、従来の医薬品が狙えない分子を標的とすることが可能な革新的新薬の創出へ向けて、核酸医薬の開発に高い期待が寄せられている。しかし、天然型の核酸は生体内の核酸分解酵素により分解を受けてしまう。この問題を克服するためにこれまでに様々な「化学修飾核酸」の開発が盛んに行われている。</p> <p>当研究室では、ヌクレオシド糖部 4'位酸素原子を同族元素である硫黄原子へと置換した 4'-チオ RNA (図 1) を開発し、このものが RNA との高い二本鎖形成能ならびに核酸分解酵素抵抗性を有することを明らかにしている²⁾。また、4'-チオヌクレオチドを導入した siRNA が高い遺伝子発現抑制効果を示すことも明らかとしている。そこで本研究では酸素のもう一つの同族元素であるセレン原子に着目し、4'-セレン RNA (図 1) の合成に着手した。4'位をセレン原子へと置換することで 4'-チオ RNA と同様に、核酸医薬応用に適した性質を持った化学修飾核酸となることが予想される。しかし当研究室において、これまで合成に成功した 4'-セレン RNA は 4'-セレンウリジンのポリマーに留まっており、詳細な性質解明に至っていない³⁾。本研究では 4'-セレン RNA の性質解明へ向けて、4 種の 4'-セレンリボヌクレオチドを合成し、それらすべてを導入した 4'-セレン RNA の合成を達成、その性質解析を行った。</p> <p>その結果、</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 4'-セレン RNA は RNA に対して天然型 RNA と同等の二本鎖形成能を示すことが明らかとなった。 2) 50% ヒト血漿中、天然型 RNA が 10 秒以内に分解される条件において 4'-セレン RNA ($t_{1/2} = 111 \text{ min}$) は 4'-チオ RNA ($t_{1/2} = 28 \text{ min}$) を凌駕する高い核酸分解酵素耐性を有していた。 3) 通常、天然型 RNA の二本鎖は A 型らせん構造を有し、糖部パッキング様式は N 型を採用する (DNA は B 型らせん構造、糖部パッキング様式は S 型)。X 線結晶構造解析の結果、4'-セレン RNA の全体構造は天然型 RNA と同様 A 型らせん構造を有することが明らかとなった。一方で、糖部パッキング様式は N 型と S 型が混在することが明らかとなった。 <p>さらに、4'-セレンヌクレオチドを導入した siRNA による遺伝子抑制効果を評価したところ天然型 siRNA と同等の RNAi 活性を示した。また、一般に化学修飾が困難とされる siRNA のガイド鎖 5' 末端から 2 番目の位置に置いてセレン修飾が許容されることが明らかとなった。</p> <p>本発表では上記詳細について報告する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) S. Shukla <i>et al.</i>, <i>ChemMedChem</i>. 2010, <i>5</i>, 328. 2) S. Hoshika <i>et al.</i>, <i>Nucleic Acids Res.</i> 2004, <i>32</i>, 3815. 3) N. Tarashima <i>et al.</i>, <i>Org. Lett.</i> 2014, <i>16</i>, 4710. 			

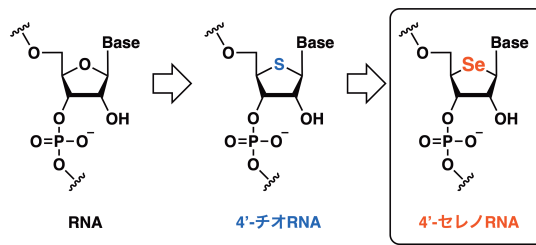


図 1. 4'-セレン RNA の構造